

5021383

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
7. August 2003 (07.08.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

WO 03/064394 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 231/20,
231/54, 249/12, A61K 31/4152, 31/4196, 31/12

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/00376

(22) Internationales Anmeldedatum:
16. Januar 2003 (16.01.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 03 086.3 28. Januar 2002 (28.01.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): WUNBERG, To-
bias [DE/DE]; Richard-Wagner-Str. 66, 40724 Hilden
(DE). BETZ, Ulrich [DE/DE]; Im Johannistal 11, 42119
Wuppertal (DE). KLEYMANN, Gerald [DE/DE];
Leopoldshöhenstrassen 7, 32107 Bad Salzuflen (DE).
NIKOLIC, Susanne [DE/DE]; Knippratherstr. 14,
40789 Monheim (DE). REEFSCHLÄGER, Jürgen
[DE/DE]; Nederlandsweg 45, 26125 Oldenburg (DE).
SCHOHE-LOOP, Rudolf [DE/DE]; Arndtstr. 10a, 42327
Wuppertal (DE). ZIMMERMANN, Holger [DE/DE];
Katenerberger Schulweg 53, 42113 Wuppertal (DE).
ZUMPE, Franz [DE/DE]; Hansastr. 20, 42109 Wuppertal
(DE). BENDER, Wolfgang [DE/DE]; Kaulbachstr. 12,

42113 Wuppertal (DE). HENNINGER, Kerstin [DE/DE];
Claudiusweg 7, 42115 Wuppertal (DE). HEWLETT, Guy
[GB/DE]; Krutscheider Weg 96, 42327 Wuppertal (DE).
JENSEN, Axel [DE/DE]; Hügelstr. 62, 42553 Velbert
(DE). KELDENICH, Jörg [DE/DE]; Damaschkeweg 49,
42113 Wuppertal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-
SELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: 5-RING HETEROCYCLES USED AS ANTIVIRAL AGENTS

(54) Bezeichnung: 5-RING HETEROZYKLEN ZUR VERWENDUNG ALS ANTIVIRAL MITTEL

(57) Abstract: The invention relates to 5-ring heterocycles, methods for the production thereof, and the use thereof for the pro-
duction of medicines used for treating or preventing diseases, particularly medicines used as antiviral agents, particularly against
cytomegaloviruses.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft 5-Ring Heterozyklen und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur
Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere zur Verwendung als antivirale
Mittel, insbesondere gegen Cytomegalieviren.

WO 03/064394 A1

5-RING HETEROZYKLEN ZUR VERWENDUNG ALS ANTIVIRAL MITTEL

Die Erfindung betrifft 5-Ring Heterozyklen und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere zur Verwendung als antivirale Mittel, insbesondere gegen Cytomegalieviren.

EP-A-8391 beschreibt Benzimidazol substituierte Pyridazinone für kardiovaskuläre Erkrankungen und mit antiviraler Wirkung.

Die Synthese von Diaryl-1,2,4-(4H)-triazol-5-onen ist in P. Hewawasam et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1117-1120 beschrieben.

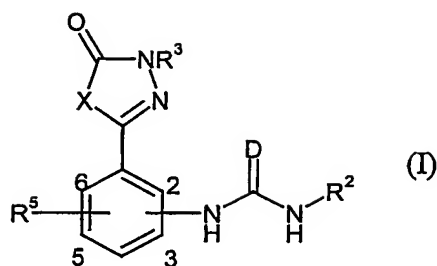
Auf dem Markt sind zwar strukturell andersartige antiviral wirkende Mittel vorhanden, es kann aber regelmässig zu einer Resistenzentwicklung kommen. Neue Mittel für eine bessere und wirksame Therapie sind daher wünschenswert.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, neue Verbindungen mit gleicher oder verbesserter antiviraler Wirkung zur Behandlung von viralen Erkrankungen bei Menschen und Tieren zur Verfügung zu stellen.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen 5-Ring Heterozyklen antiviral hochwirksam sind.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel

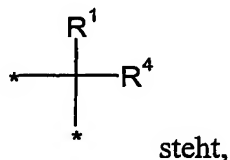
- 2 -



in welcher

der Rest -NHC(D)NHR^2 über eine der Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten ge-
 5 bunden ist,

X für $\text{-N(R}^6\text{)-}$ oder eine Gruppe



10 D für Sauerstoff oder Schwefel steht,

R¹ für $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{-Aryl}$ oder $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ steht, wobei Alkyl gegebenenfalls sub-
 stituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten unabhängig voneinander aus-
 gewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$, Amino, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylamino}$,
 15 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylcarboxylamino}$, Hydroxycarbonyl, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy-}$
 carbonyl und $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylaminocarbonyl}$,

und

20 wobei Aryl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten
 unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen,
 Hydroxy, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$, Amino, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylamino}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylcarboxyl-}$
 amino , Hydroxycarbonyl, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy-}$
 carbonyl , $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylaminocarbonyl}$
 und $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$,

oder

- 5 R^1 und R^4 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen C_3 - C_6 -Cycloalkyl-Ring, wobei der Cycloalkyl-Ring gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Amino, C_1 - C_6 -Alkylamino, C_1 - C_6 -Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl und C_1 - C_6 -Alkylaminocarbonyl,
- 10 R^2 für C_3 - C_8 -Cycloalkyl oder C_6 - C_{10} -Aryl steht, wobei Aryl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, C_1 - C_6 -Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl, Amino, C_1 - C_6 -Alkylamino, C_1 - C_6 -Alkylaminocarbonyl und C_1 - C_6 -Alkyl,
- 15 R^3 für Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl steht, wobei Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu zwei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_1 - C_6 -Alkoxy, Hydroxycarbonyl und C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl,
- 20 R^4 für C_1 - C_6 -Alkyl steht, wobei Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C_6 - C_{10} -Aryl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Amino, C_1 - C_6 -Alkylamino, C_1 - C_6 -Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl und C_1 - C_6 -Alkylaminocarbonyl,
- 25 oder
- 30 R^4 für C_6 - C_{10} -Aryl steht, wobei Aryl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe

bestehend aus Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl und C₁-C₆-Alkyl,

5 R⁵ für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, C₁-C₆-Alkylamino oder C₁-C₆-Alkyl steht,

10 R⁶ für C₆-C₁₀-Aryl, C₃-C₈-Cycloalkyl oder C₁-C₆-Alkyl steht, wobei Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu zwei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₆-C₁₀-Aryl, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Hydroxycarbonyl und C₁-C₆-Alkoxycarbonyl,

und

15 wobei Cycloalkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₆-C₁₀-Aryl, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Hydroxycarbonyl und C₁-C₆-Alkoxycarbonyl.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Salze, Solvate oder Solvate der Salze vorliegen.

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

30 Die Erfindung betrifft in Abhängigkeit von der Struktur der Verbindungen auch Tautomere der Verbindungen.

Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

5 Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumar-
10 säure, Maleinsäure und Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammonium-
15 salze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabiethylamin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und Methylpiperidin.

20 Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

25 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

Alkyl per se und "Alk" und "Alkyl" in Alkoxy, Alkylamino, Alkylaminocarbonyl und
30 Alkoxy carbonyl stehen für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit in der Regel 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, bei-

spielhaft und vorzugsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

5 Alkoxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

10 Alkylamino steht für einen Alkylaminorest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, tert.-Butylamino, n-Pentylamino, n-Hexylamino, *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino, *N*-tert.-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylamino und *N*-n-Hexyl-*N*-methylamino.

15 Alkylaminocarbonyl steht für einen Alkylaminocarbonylrest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, n-Propylaminocarbonyl, Isopropylaminocarbonyl, tert.-Butylaminocarbonyl, n-Pentylaminocarbonyl, n-Hexylaminocarbonyl, *N,N*-Dimethylaminocarbonyl, *N,N*-Diethylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-methylaminocarbonyl, *N*-Methyl-*N*-n-propylaminocarbonyl, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylaminocarbonyl, *N*-t-Butyl-*N*-methylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylaminocarbonyl und *N*-n-Hexyl-*N*-methylaminocarbonyl.

25 Alkoxycarbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl, n-Pentoxycarbonyl und n-Hexoxycarbonyl.

30 Cycloalkyl steht für eine Cycloalkylgruppe mit in der Regel 3 bis 8, bevorzugt 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Adamantyl.

Aryl steht für einen mono- bis tricyclischen aromatischen, carbocyclischen Rest mit in der Regel 6 bis 14 Kohlenstoffatomen; beispielhaft und vorzugsweise für Phenyl, Naphthyl und Phenanthrenyl.

- 5 Heterocyclyl steht für einen mono- oder polycyclischen, vorzugsweise mono- oder bicyclischen, nicht-aromatischen heterocyclischen Rest mit in der Regel 4 bis 10, vorzugsweise 5 bis 8 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise bis zu 2 Heteroatomen und/oder Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Bevorzugt sind 5- bis 8-gliedrige,
- 10 monocyclische gesättigte Heterocyclylreste mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe O, N und S, wie beispielhaft und vorzugsweise Tetrahydrofuran-2-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrrolinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Perhydroazepinyl.
- 15 Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod, bevorzugt Fluor und Chlor.

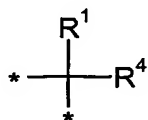
Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

20

der Rest -NHC(D)NHR^2 über eine der Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist,

X für $\text{-N(R}^6\text{)-}$ oder eine Gruppe



25

steht,

D für Sauerstoff steht,

5 R^1 für C_1 - C_6 -Alkyl steht, wobei Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkoxy, Amino, C_1 - C_6 -Alkylamino, C_1 - C_6 -Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl und C_1 - C_6 -Alkylaminocarbonyl,

oder

10 R^1 und R^4 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen C_5 - C_6 -Cycloalkyl-Ring, wobei der Cycloalkyl-Ring gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Amino, C_1 - C_6 -Alkylamino, C_1 - C_6 -Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl und C_1 - C_6 -Alkylaminocarbonyl,

15

R^2 für C_6 - C_{10} -Aryl steht, wobei Aryl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen oder C_1 - C_6 -Alkyl,

20 R^3 für Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl steht, wobei Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu zwei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_1 - C_6 -Alkoxy, Hydroxycarbonyl und C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl,

25 R^4 für C_1 - C_6 -Alkyl steht, wobei Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Phenyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Amino, C_1 - C_6 -Alkylamino, C_1 - C_6 -Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl und C_1 - C_6 -Alkylaminocarbonyl,

30

R⁵ für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, C₁-C₆-Alkyl-amino oder C₁-C₆-Alkyl steht,

5 R⁶ für C₃-C₈-Cycloalkyl oder C₁-C₆-Alkyl steht, wobei Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu zwei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₆-C₁₀-Aryl, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Hydroxycarbonyl und C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl,

10 und

wobei Cycloalkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₆-Alkyl und C₁-C₆-Alkoxy.

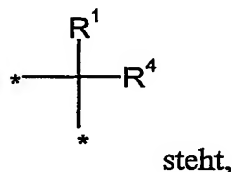
15

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I),

in welcher

20 der Rest -NHC(D)NHR² über die Position 3 an den Aromaten gebunden ist,

X für -N(R⁶)- oder eine Gruppe



25 D für Sauerstoff steht,

R¹ für C₁-C₆-Alkyl steht,

oder

R^1 und R^4 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen C_5 - C_6 -Cycloalkyl-Ring,

5

R^2 für C_6 - C_{10} -Aryl steht, wobei Aryl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu zwei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor oder C_1 - C_6 -Alkyl,

10 R^3 für Wasserstoff steht,

R^4 für C_1 - C_6 -Alkyl steht,

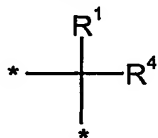
R^5 für Wasserstoff oder Fluor steht,

15

R^6 für C_5 - C_7 -Cycloalkyl oder C_1 - C_6 -Alkyl steht, wobei Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu zwei Substituenten Phenyl.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist in den Verbindungen der Formel
20 (I) der Rest $-NHC(D)NHR^2$ über die Position 3 an den Aromaten gebunden.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform steht in den Verbindungen der Formel (I) X für eine Gruppe



25 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform steht in den Verbindungen der Formel (I) X für $-N(R^6)-$.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform weisen die Verbindungen der Formel (I) für D Sauerstoff auf.

5 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform steht R^1 für Methyl, oder R^1 und R^4 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Cyclohexyl-Ring. Bevorzugt für R^1 ist Methyl.

10 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform weisen die Verbindungen der Formel (I) für R^2 Phenyl auf, wobei Phenyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu zwei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor oder Methyl.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform steht R^3 für Wasserstoff.

15 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform steht R^4 für Methyl.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform steht R^5 für Wasserstoff.

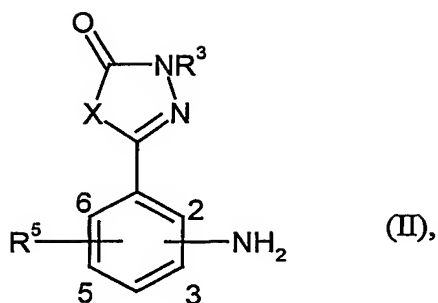
20 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform steht R^6 für Isopropyl, Cyclohexyl oder 1-Phenylethyl.

25 Die in den jeweiligen Kombinationen bzw. bevorzugten Kombinationen von Resten im einzelnen angegebenen Restdefinitionen werden unabhängig von den jeweiligen angegebenen Kombinationen der Reste beliebig auch durch Restdefinitionen anderer Kombination ersetzt.

Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

30 Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen der Formel (II)

- 12 -



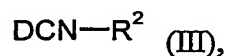
in welcher

5 NH_2 über eine der Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist, und

X , R^3 und R^5 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formel (III)

10



in welcher R^2 und D die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt werden.

15 Die Umsetzung erfolgt in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck.

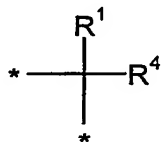
20 Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylen-glykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder andere Lösungsmittel wie Ethylacetat, Aceton, Di-

methyiformamid, Dimethylacetamid, 2-Butanon, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt sind Tetrahydrofuran oder Methylenchlorid.

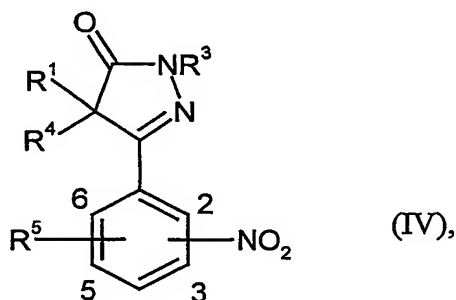
Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Kalium-tert.-butylat, oder andere Basen wie Natriumhydrid, DBU, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt sind Diisopropylethylamin und Triethylamin.

Die Verbindungen der Formel (III) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

Die Verbindungen der Formel (IIa), welche Verbindungen der Formel (II) darstellen, worin X für



steht, können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel (IV)



in welcher

20

NO₂ über eine der Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist, und

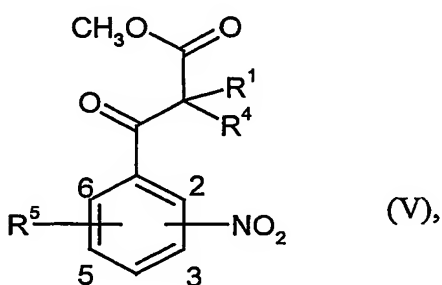
R¹, R³, R⁴ und R⁵ die oben angegebene Bedeutung haben,

reduziert werden, z.B. mit Zinn(II)-chlorid oder Wasserstoff mit Palladium auf Kohle.

- 5 Die Umsetzung erfolgt in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck bis 3 bar.

- 10 Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt sind
- 15 Ethanol, iso-Propanol oder im Falle von Zinndichlorid in Dimethylformamid.

Die Verbindungen der Formel (IV) können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel (V)



20

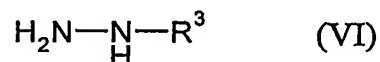
in welcher

25

NO₂ über eine der Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist, und

R¹, R⁴ und R⁵ die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Hydrazin oder einer Verbindung der allgemeinen Formel (VI),



5 in welcher

R^3 die oben angegebene Bedeutung aufweist, umgesetzt werden.

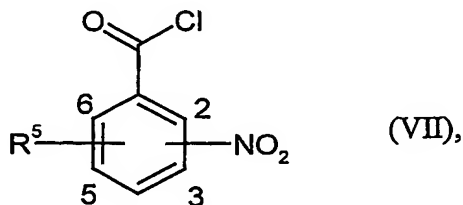
Die Umsetzung erfolgt in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperatur-
 10 bereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butyl-
 ether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Di-
 ethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-
 15 Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol,
 Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Di-
 methylformamid, Dimethylacetamid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt sind
 Ethanol oder iso-Propanol.

20 Die Verbindungen der Formel (VI) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten
 Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

Die Verbindungen der Formel (V) können hergestellt werden, indem Verbindungen
 der Formel (VII)

25

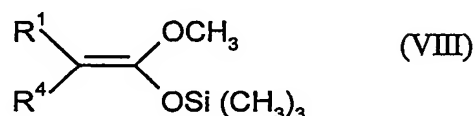


in welcher

NO₂ über eine der Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist, und

5 R⁵ die oben angegebene Bedeutung hat,

mit Verbindungen der Formel (VIII)



10

worin R¹ und R⁴ die oben angegebene Bedeutung haben,

in Gegenwart von Bortrifluoretherat umgesetzt werden.

15 Die Umsetzung erfolgt in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylacetamid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt ist Diethylether.

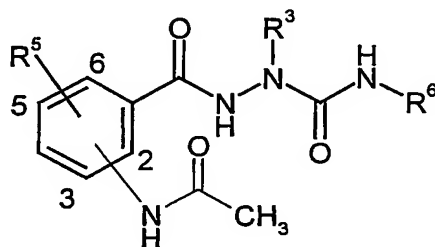
20

Die Verbindungen der Formel (VII) sind bekannt oder können analog bekannten Verfahren hergestellt werden.

25

Die Verbindungen der Formel (VIII) sind bekannt oder können analog C. Ainsworth, F. Chen, Y.-N. Kuo, *J. Organomet. Chem.* **1972**, *46*, 59-71 hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel (IIb), welche für Verbindungen der Formel (II) stehen, worin X für NR^6 steht, können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel (IX)



(IX),

in welcher

NHC(O)CH_3 über eine der Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist, und

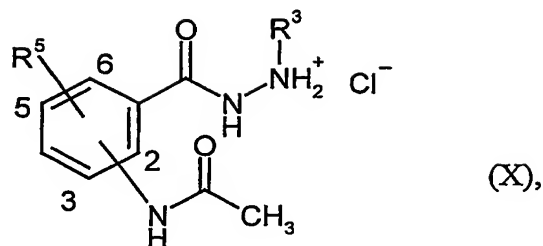
R^3 , R^5 und R^6 die oben angegebene Bedeutung haben,

in Wasser in Gegenwart einer Base, bevorzugt bei 60°C bis zum Rückfluss des Wassers bei Normaldruck umgesetzt werden.

Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium-, Lithium- oder Kaliumhydroxid, Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, bevorzugt ist Natriumhydroxid.

Die Verbindungen der Formel (IX) können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel (X)

- 18 -

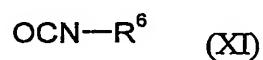


in welcher

- 5 NHC(O)CH₃ über eine der Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist,
und

R³ und R⁵ die oben angegebene Bedeutung haben,

- 10 mit Verbindungen der Formel (XI)



in welcher R⁶ die oben angegebene Bedeutung hat,

15

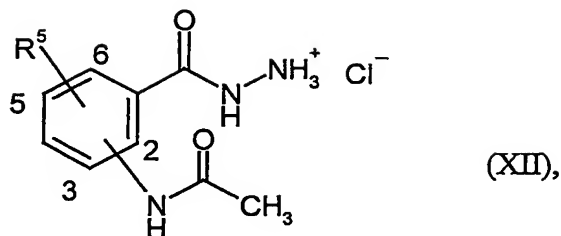
nach dem für die Herstellung der Verbindungen der Formel (I) beschriebenen Verfahren umgesetzt.

20

Die Verbindungen der Formel (XI) sind bekannt oder können analog bekannten Verfahren hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel (X) können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel (XII)

- 19 -

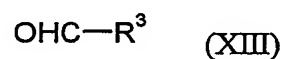


in welcher

- 5 NHC(O)CH₃ über eine der Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist,
und

R⁵ die oben angegebene Bedeutung hat,

- 10 mit Verbindungen der Formel (XIII)

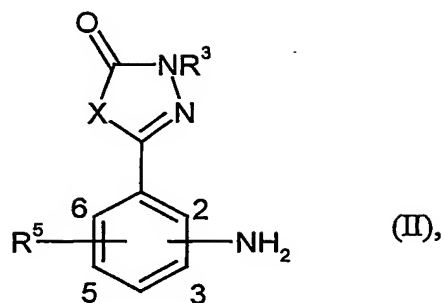


- 15 in einer reduktiven Aminierung nach dem Fachmann für reduktive Aminierungen bekannten Verfahren umgesetzt werden.

Die Verbindungen der Formeln (XII) und (XIII) sind bekannt oder können analog bekannten Verfahren hergestellt werden.

- 20 Verbindungen der Formel (II)

- 20 -



in welcher

NH₂ über eine der Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist, und

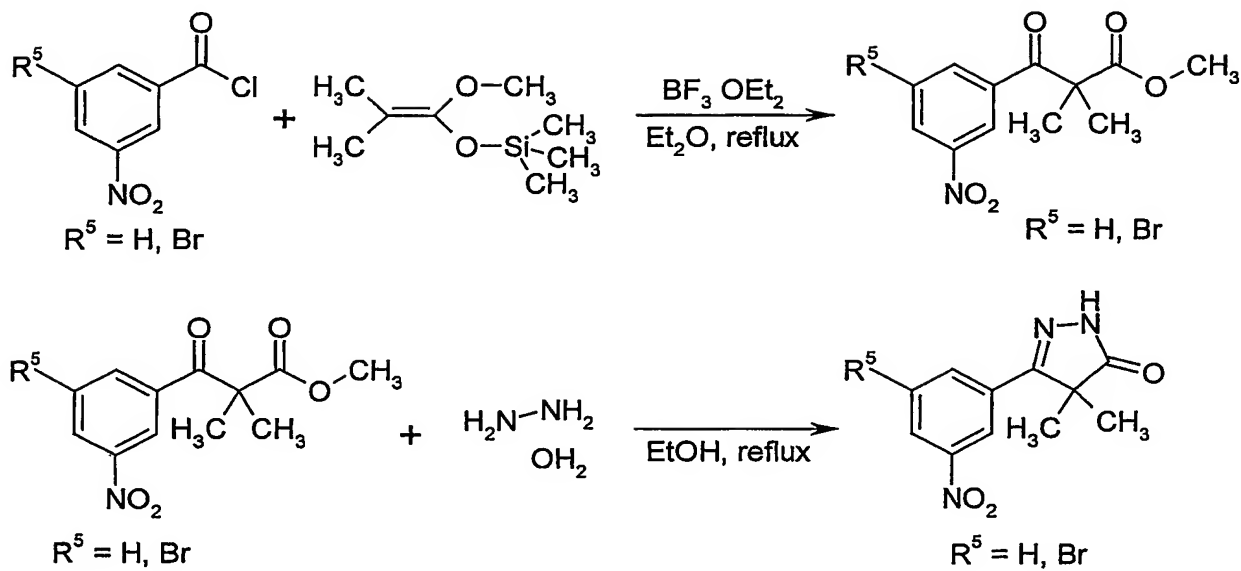
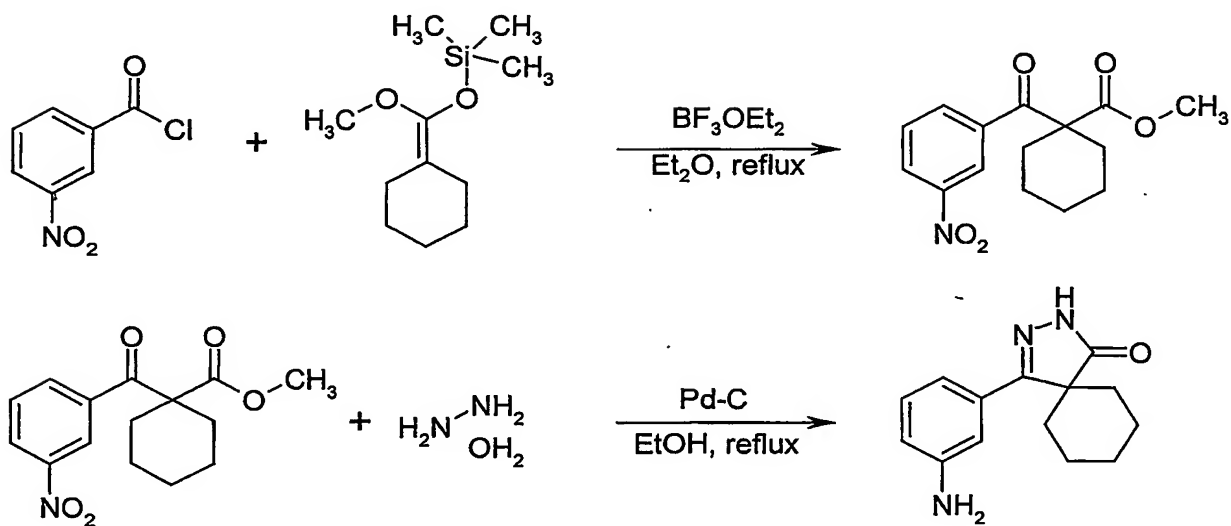
5

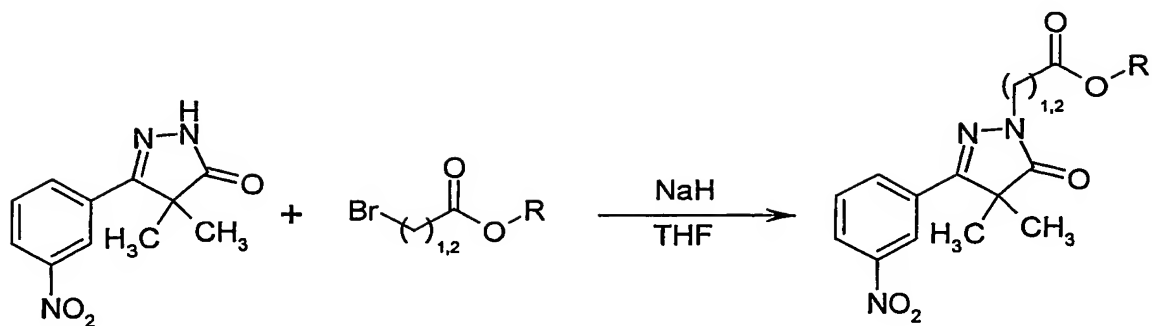
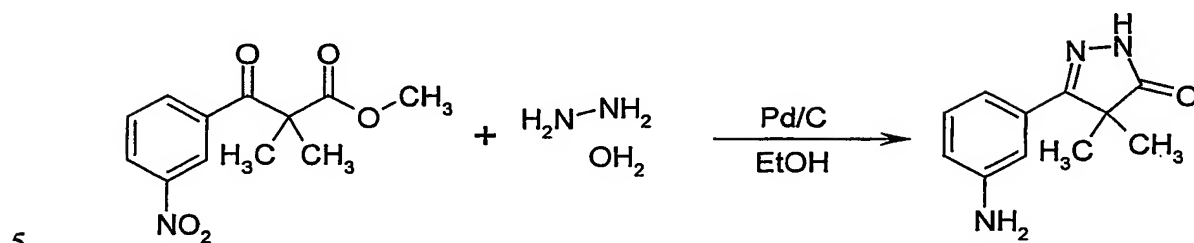
X, R³ und R⁵ die oben angegebene Bedeutung haben, stellen somit wertvolle Zwischenprodukte dar und sind daher ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

10

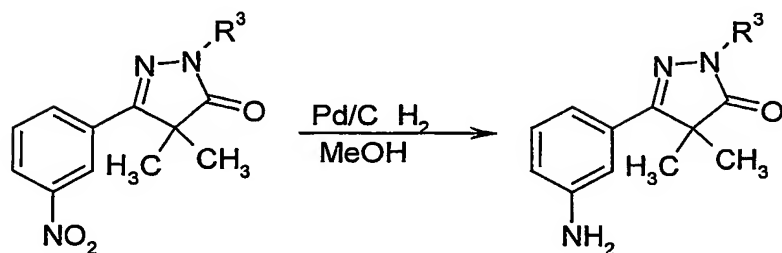
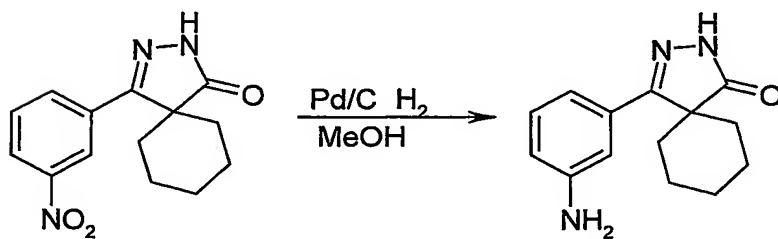
Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch die folgenden Syntheschemata 1-8 verdeutlicht werden.

- 21 -

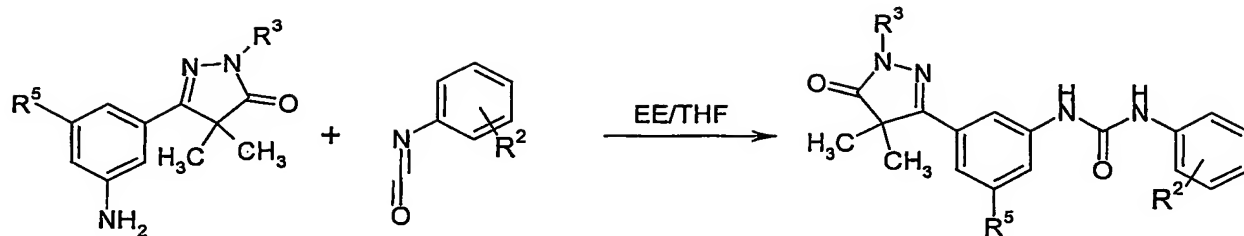
Syntheseschemata:5 Schema 1Schema 2

Schema 3: Alkylierungen der Pyrazolone

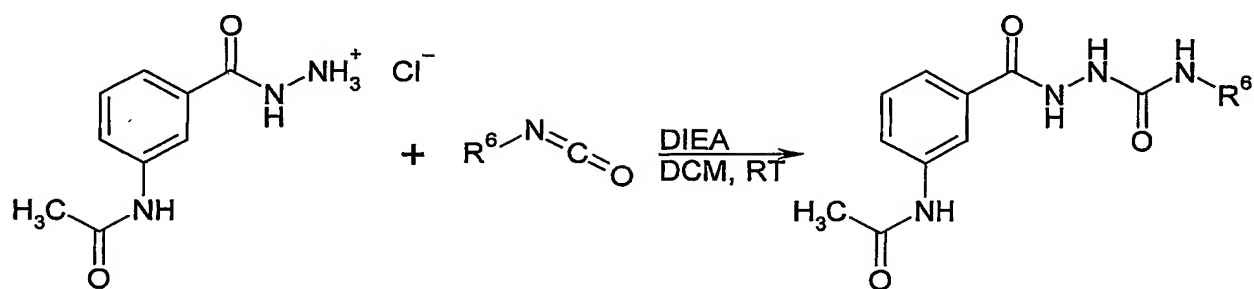
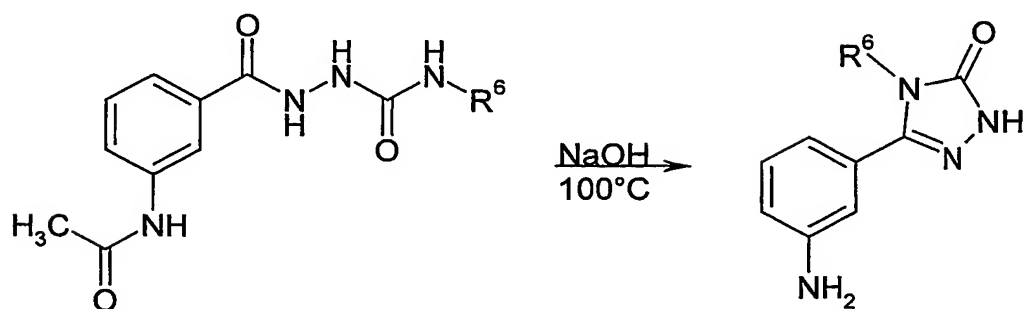
5

 $\text{R}^1 = \text{H}, \text{CH}_2\text{COOEt}$ Schema 4: Reaktionen zum Anilin

- 23 -

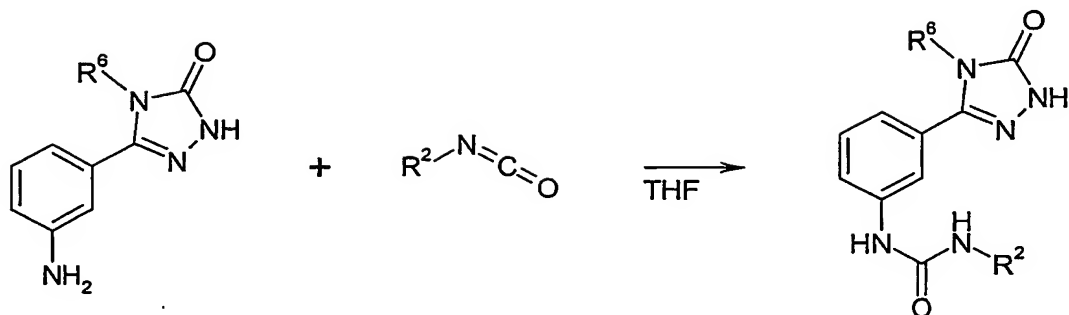
Schema 5: Harnstoffsynthesen

5

Schema 6: Synthese der Hydrazincarboxamide

10

Schema 7: Synthese der 3-Aminotriazolone



Schema 8: Harnstoffsynthesen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen ein nicht
 5 vorhersehbares überraschendes Wirkspektrum. Sie zeigen eine antivirale Wirkung
 gegenüber Vertretern der Gruppe der Herpes viridae, besonders gegenüber dem
 humanen Cytomegalievirus (HCMV). Sie sind somit zur Behandlung und Prophylaxe
 von Erkrankungen, die durch Herpes viridae, insbesondere von Erkrankungen, die
 durch humane Cytomegalieviren hervorgerufen werden, geeignet.

10

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können aufgrund ihrer besonderen
 Eigenschaften zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Prophylaxe oder Behand-
 lung von Krankheiten, insbesondere viraler Erkrankungen, geeignet sind, verwendet
 werden.

15

Die erfindungsgemäßen Verbindungen stellen aufgrund ihrer Eigenschaften wertvolle
 Wirkstoffe zur Behandlung und Prophylaxe von humanen Cytomegalievirus-
 Infektionen und dadurch hervorgerufenen Erkrankungen dar. Als Indikationsgebiete
 können beispielsweise genannt werden:

20

- 1) Behandlung und Prophylaxe von HCMV-Infektionen bei AIDS-Patienten
 (Retinitis, Pneumonitis, gastrointestinale Infektionen).
- 2) Behandlung und Prophylaxe von Cytomegalievirus-Infektionen bei Knochen-
 25 mark- und Organtransplantationspatienten, die an einer HCMV-Pneumonitis,

-Enzephalitis, sowie an gastrointestinalen und systemischen HCMV-Infektionen oft lebensbedrohlich erkranken.

- 5 3) Behandlung und Prophylaxe von HCMV-Infektionen bei Neugeborenen und Kleinkindern.
- 4) Behandlung einer akuten HCMV-Infektion bei Schwangeren.
- 10 5) Behandlung der HCMV-Infektion bei immunsupprimierten Patienten bei Krebs und Krebs-Therapie.

15 Die neuen Wirkstoffe können alleine und bei Bedarf auch in Kombination mit anderen antiviralen Wirkstoffen wie beispielsweise Gancyclovir oder Acyclovir eingesetzt werden.

20 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, vorzugsweise zusammen mit einem oder mehreren pharmakologisch unbedenklichen Hilfs- oder Trägerstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

25 Der Wirkstoff kann systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck kann er auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat.

30 Für diese Applikationswege kann der Wirkstoff in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

35 Für die orale Applikation eignen sich bekannte, den Wirkstoff schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, wie z.B. Tabletten (nicht überzogene sowie überzogene Tabletten, z.B. mit magensaftresistenten Überzüge versehene

Tabletten oder Filmtabletten), Kapseln, Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Lösungen und Aerosole.

5 Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan, oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten und sterilen Pulvern.

10

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen / -lösungen, Sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- und Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wäßrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, Milch, Pasten, Streupuder oder Implantate.

15

Die Wirkstoffe können in an sich bekannter Weise in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter nichttoxischer, pharmazeutisch geeigneter Hilfsstoffe. Hierzu zählen u.a. Trägerstoffe (z.B. mikrokristalline Cellulose), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren (z.B. Natriumdodecylsulfat), Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Biopolymere (z.B. Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie Eisenoxide) oder Geschmacks- und / oder Geruchskorrigentien.

20

25

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,01 bis 25 mg/kg, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

30

5 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzu-
weichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg,
individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeit-
punkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen
Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszu-
kommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden
muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in
mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

10

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders
angegeben, Gewichtsprozent; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse,
Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen
beziehen sich jeweils auf das Volumen.

15

A. Beispiele**Abkürzungen:**

DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DCM	Dichlormethan
DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMF	Dimethylformamid
d. Th.	der Theorie
EE	Ethylacetat (Essigsäureethylester)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Fp.	Schmelzpunkt
h	Stunde
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
RP-HPLC	Reverse Phase HPLC
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
THF	Tetrahydrofuran

5

Allgemeine Methoden LC-MS und HPLC:**HPLC-Parameter:**

- 10 **Methode 1:** Säule: Kromasil C18, L-R Temperatur: 30°C, Fluß = 0.75 mlmin⁻¹,
Eluent: A = 0.01 M HClO₄, B = CH₃CN, Gradient: → 0.5 min 98 %A → 4.5 min
10 %A → 6.5 min 10 %A

Methode 3: Säule: Kromasil C18 60*2, L-R Temperatur: 30°C, Fluß = 0.75 mlmin⁻¹,
Eluent: A = 0.005 M HClO₄, B = CH₃CN, Gradient: → 0.5 min 98 %A → 4.5 min
10 %A → 6.5 min 10 %A

5

Methode 10: LCMS = Säule: Symmetry C18 2.1x150 mm, Säulenofen: 70°C, Fluss
= 0.9 mlmin⁻¹, Eluent: A = CH₃CN, B = 0.23 g 30%ige HCl/ 1 Wasser, Gradient:
0.0 min 2 %A → 2.5 min 95 % A → 5.0 min 95 % A

Ausgangsverbindungen

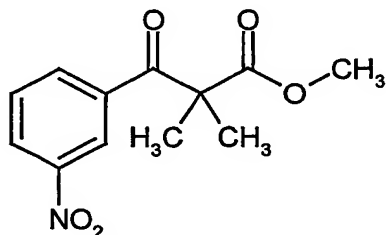
Allgemeine Arbeitsvorschrift 1:

5 Synthese von β -Ketoestern (analog Vorschrift von M. H. Stefaniak, F. Tinardon, J. D. Wallis, Synlett 1997, 677-678).

10 Unter einer Argonatmosphäre werden in einem ausgeheizten 500 ml Dreihalskolben 1 Äquivalent des entsprechend substituierten 3-Nitrobenzoesäurechlorids in absolutem Diethylether (0,25 M Lösung) gelöst und mit 1 Äquivalent 1-Methoxy-2-methyl-1-trimethylsiloxypenten (C. Ainsworth, F. Chen, Y.-N. Kuo, J. Organomet. Chem. 1972, 46, 59-71) versetzt. Nach Zugabe von einem Äquivalent (gegebenenfalls 3 Äquivalenten) Bortrifluorid-Diethylether-Komplex wird 24 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Erkalten der Reaktionsmischung wird jeweils einmal mit 1N Natronlauge, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die
15 organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels erfolgt säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (Kieselgel: Cyclohexan-Essigsäureethylester 9:1).

Beispiel 1A

20 2,2-Dimethyl-3-(3-nitrophenyl)-3-oxopropansäuremethylester



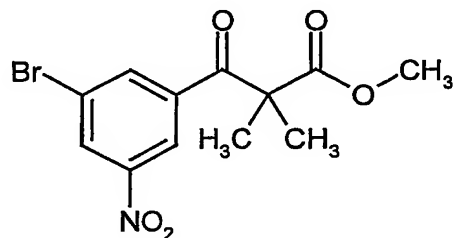
25 Ausgehend von 10 g (53,9 mmol) 3-Nitrobenzoesäurechlorid werden mit 9,40 g (53,9 mmol) 1-Methoxy-2-methyl-1-trimethylsiloxypenten und 7,65 g (53,9 mmol) Bortrifluorid-Diethylether-Komplex 4,93 g (25 % d. Th) Produkt erhalten.
HPLC (Methode 3): $R_t = 4,49$ min

MS (DCI): $m/z = 269$ ($M+NH_4$)⁺

Beispiel 2A

3-(3-Brom-5-nitrophenyl)-2,2-dimethyl-3-oxopropansäuremethylester

5



Ausgehend von 5 g (18,9 mmol) 3-Brom-5-nitrobenzoesäurechlorid werden mit 3,30 g (18,9 mmol) 1-Methoxy-2-methyl-1-trimethylsiloxypropen und 2,68 g (18,9 mmol) Bortrifluorid-Diethylether-Komplex 3,62 g (58 % d. Th.) Produkt erhalten.

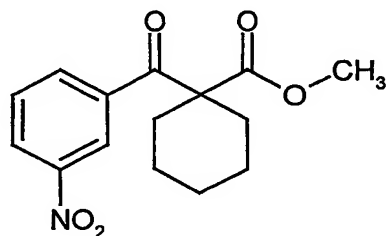
HPLC (Methode 3): $R_t = 4,86$ min

MS (DCI): $m/z = 347$ ($M+NH_4$)⁺

15

Beispiel 3A

1-(3-Nitrobenzoyl)cyclohexancarbonsäuremethylester



Ausgehend von 1,84 g (9,92 mmol) 3-Brom-5-nitrobenzoesäurechlorid werden mit 2,13 g (9,92 mmol) [Cyclohexyliden(methoxy)methoxy]trimethylsilan (C. Ainsworth, F. Chen, Y.-N. Kuo, J. Organomet. Chem. 1972, 46, 59-71) und 4,22 g

(29,8 mmol) Bortrifluorid-Diethylether-Komplex 0,81 g (28 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 3): $R_t = 4,90$ min

MS (DCI): $m/z = 309$ ($M+NH_4$)⁺

5

Allgemeine Arbeitsvorschrift 2:

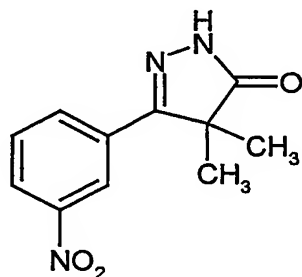
Pyrazolonsynthesen

10 1 Äquivalent des β -Ketoesters wird zusammen mit 5 Äquivalenten Hydrazinhydrat in Ethanol (0,23 M Lösung) für 4 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Dabei fällt das Reaktionsprodukt entweder aus der Reaktionsmischung aus oder wird nach Entfernung eines Teils des Lösungsmittels mit Wasser und Cyclohexan ausgefällt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und dann im Vakuum getrocknet.

15

Beispiel 4A

4,4-Dimethyl-5-(3-nitrophenyl)-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on



20

Ausgehend von 8,53 g (34 mmol) 2,2-Dimethyl-3-(3-nitrophenyl)-3-oxopropansäuremethylester werden mit 8,50 g (170 mmol) Hydrazinhydrat 6,63 g (83 % d. Th.) Produkt erhalten.

Fp.: 164,6°C

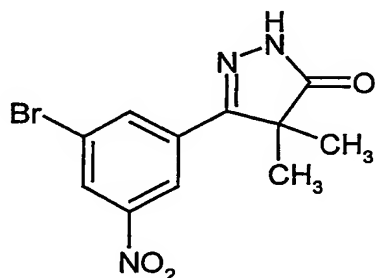
25

HPLC (Methode 3): $R_t = 3,99$ min

MS (DCI): $m/z = 251$ ($M+NH_4$)⁺

Beispiel 5A

5-(3-Brom-5-nitrophenyl)-4,4-dimethyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on



5

Ausgehend von 3,80 g (11,5 mmol) 3-(3-Brom-5-nitrophenyl)-2,2-dimethyl-3-oxo-propansäuremethylester werden mit 2,88 g (57,6 mmol) Hydrazinhydrat 3,12 g (87 % d. Th.) Produkt erhalten.

10

Fp.: 214,9°C

HPLC (Methode 3): $R_t = 4,26$ minMS (ESIpos): $m/z = 312$ (M+H)⁺**Allgemeine Arbeitsvorschrift 3:**

15

Alkylierung des Pyrazolonstickstoffs

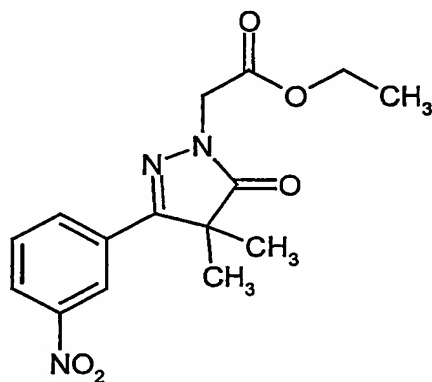
20

1 Äquivalent des entsprechenden Pyrazolons wird in einem ausgeheizten Kolben unter einer Argonatmosphäre in absolutem THF gelöst (0,1-0,25 M Lösung). Nach Abkühlung auf 0°C werden portionsweise 1,2-1,5 Äquivalente Natriumhydrid zugegeben. Anschließend lässt man 30 min bei Raumtemperatur rühren und gibt dann 1,2-2,5 Äquivalente des Alkylierungsmittels zu. Bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung über Nacht gerührt, danach vorsichtig mit Wasser versetzt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, dann filtriert und eingengt. Den Rückstand reinigt man säulenchromatographisch.

25

Beispiel 6A

[4,4-Dimethyl-3-(3-nitrophenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl]essigsäureethylester



5

Ausgehend von 1,85 g (7,9 mmol) 4,4-Dimethyl-5-(3-nitrophenyl)-2,4-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on werden, nach Deprotonierung mit 0,46 g (11,9 mmol) Natriumhydrid (60 %ige Dispersion in Mineralöl), mit 1,59 g (9,5 mmol) Bromessigsäureethylester 0,82 g (32 % d. Th.) Produkt erhalten.

10

Fp.: 120,2°C

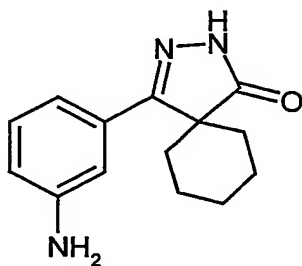
HPLC (Methode 3): $R_t = 4,46$ min

MS (DCI): $m/z = 320$ ($M+NH_4$)⁺

15

Beispiel 7A

4-(3-Aminophenyl)-2,3-diazaspiro[4.5]dec-3-en-1-on



803 mg (2,76 mmol) 1-(3-Nitrobenzoyl)cyclohexancarbonsäuremethylester werden in 15 ml Ethanol gelöst und mit 1,38 g (27,6 mmol) Hydrazinhydrat und 140 mg Palladium auf Kohle (10 %) versetzt. Es wird bei Rückfluss über Nacht gerührt. Das gewünschte Produkt kann durch Zugabe von Cyclohexan gefällt werden. Dabei werden 278 mg (41 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 3): $R_t = 3,31$ min

MS (ESIpos): $m/z = 244$ ($M+H$)⁺

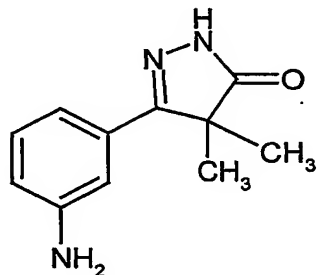
Allgemeine Arbeitsvorschrift 4:

10 Katalytische Hydrierung der Nitrogruppe am Aromaten

20 mmol der zu hydrierenden Substanz werden in 100 ml entgastem Methanol gelöst und dann unter Argon mit 250 mg Palladium auf Aktivkohle versetzt. Unter einer Wasserstoffatmosphäre (Normaldruck) wird so lange hydriert bis DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigt. Danach wird über Kieselgur abgesaugt, das Filtrat eingengt, der Rückstand im Vakuum getrocknet und ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet.

Beispiel 8A

20 4,4-Dimethyl-5-(3-aminophenyl)-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on



Ausgehend von 4,60 g (19,2 mmol) 4,4-Dimethyl-5-(3-nitrophenyl)-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on werden 3.66 g (91 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 3): $R_t = 3,04$ min

MS (ESIpos): $m/z = 204 (M+H)^+$

Alternativsynthese des 4,4-Dimethyl-5-(3-aminophenyl)-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on:

5 772 mg (2,49 mmol) 2,2-Dimethyl-3-(3-nitrophenyl)-3-oxopropansäuremethylester, 1,87 g (37,4 mmol) Hydrazinhydrat werden in 80 ml Ethanol gelöst, mit 100 mg Palladium auf Aktivkohle versetzt und 20 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Es wird heiß über Kieselgur abfiltriert und mit Ethanol nachgewaschen. Nach Entfernung eines Großteils des Ethanols wird mit Cyclohexan und wenig Wasser versetzt und in
10 den Kühlschrank gestellt. Nach beendeter Kristallisation wird abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es werden 413 mg (82 % d.Th.) Produkt erhalten.

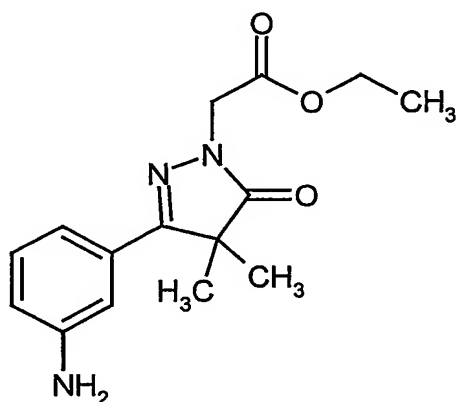
HPLC (Methode 3): $R_t = 3,03$ min

MS (DCI): $m/z = 204 (M+H)^+$

15

Beispiel 9A

[3-(3-Aminophenyl)-4,4-dimethyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl]essigsäureethylester



20

Ausgehend von 500 mg (1,57 mmol) [4,4-Dimethyl-3-(3-nitrophenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl]essigsäureethylester werden 449 mg (85 % d.Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 3): $R_t = 3,37$ min

MS (ESIpos): $m/z = 290$ (M+H)⁺

Allgemeine Arbeitsvorschrift 5:

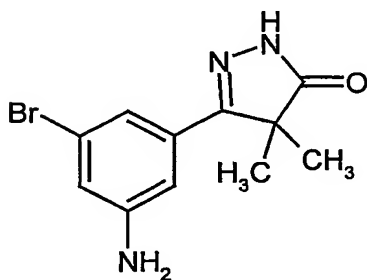
5 **Reduktion der Nitrogruppe in bromhaltigen Aromaten**

0.8 mmol des Brom-haltigen Nitroaromaten werden in 10 ml Dioxan gelöst, mit 4 mmol Zinnchlorid-Dihydrat und wenigen Tropfen Salzsäure versetzt und dann für 2 Stunden auf 70°C erwärmt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird mit Essigsäureethylester verdünnt und 3 mal mit 1N Natronlauge gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Filtration eingeeengt. Gegebenenfalls schließt sich eine säulenchromatographische Reinigung an. Bei entsprechender Reinheit kann aber auch das nicht weiter aufgereinigte Rohprodukt weiterverarbeitet werden.

15

Beispiel 10A

4,4-Dimethyl-5-(5-amino-3-bromphenyl)-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on



20

Ausgehend von 1 g (3,2 mmol) 5-(3-Brom-5-nitrophenyl)-4,4-dimethyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on werden mit 3,61 g (16 mmol) Zinndichlorid-Dihydrat 758 mg (84 % d. Th.) Produkt erhalten.

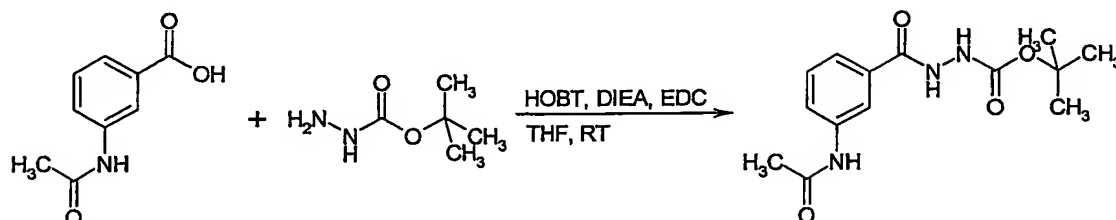
HPLC (Methode 3): $R_t = 3,31$ min

25

MS (ESIpos): $m/z = 282$ (M+H)⁺

Beispiel 11A

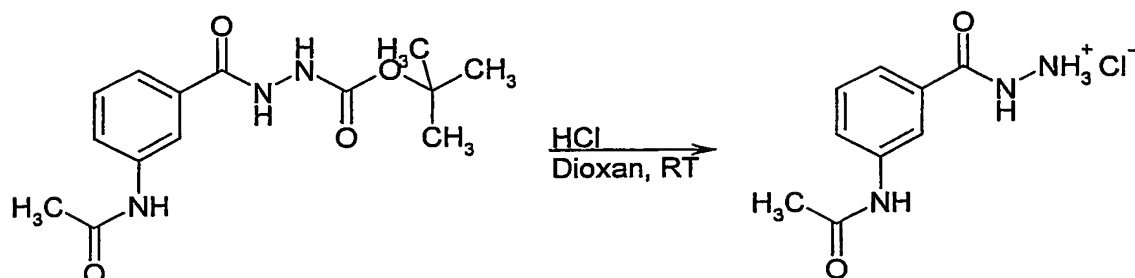
tert.-Butyl-2-[3-(acetylamino)benzoyl]hydrazincarboxylat



- 5 25.00 g (139,53 mmol) 3-Aminoacetylbenzoesäure werden in 300 ml THF (0.47 M Lösung) gelöst. Die Lösung wird mit 20,74 g (153,48 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol Hydrat, 18,03 g (139,53 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 26,75 g (139,53 mmol) *N'*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N*-ethylcarbodiimid x HCl versetzt. Anschließend werden 18,44 g (139,53 mmol) Hydrazinameisensäure-tert.-butylester
- 10 hinzugegeben und man lässt 16 Stunden bei Raumtemperatur rühren.

- Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand wird zwischen gleichen Teilen Essigsäurethylester und 1N Salzsäure verteilt. Die organische Phase wird zweimal mit 1 N Salzsäure und zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung ge-
- 15 waschen, wobei bereits ein Teil des Produktes als Feststoff ausfällt, der abgesaugt, mit Essigsäurethylester gewaschen und im Vakuum getrocknet wird. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, dann filtriert und eingengt. Der Rückstand wird in Essigsäurethylester aufgenommen, die erhaltene Suspension mit dem gleichen Volumen Diethylether versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach be-
- 20 endeter Kristallisation wird abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Beide Produktfraktionen werden vereinigt, man erhält 31,47 g (77 % d.Th.) Produkt.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1.43 (s, 9H), 2.06 (s, 3H), 7.28-7.58 (m, 2H), 7.69-7.85 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.98-10.27 (m, 2H).

Beispiel 12A**2-[3-(Acetylamino)benzoyl]hydraziniumchlorid**

30,97 g (105,58 mmol) tert-Butyl-2-[3-(acetylamino)benzoyl]hydrazinecarboxylat
 5 werden in 200 ml Dioxan gelöst (0,53 M Lösung) und mit 200 ml 4 M Salzsäure in
 Dioxan (800 mmol) versetzt. Man lässt vier Tage bei Raumtemperatur rühren. Die
 ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und im
 Vakuum getrocknet. Man erhält 28,80 g (119 % d. Th.) Produkt.

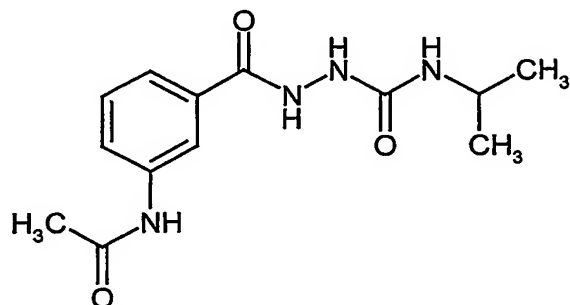
HPLC (Methode 10): $R_t = 1,92$ min

Allgemeine Arbeitsvorschrift 6:**Synthese der Hydrazinecarboxamide**

1 Äquivalent des 2-[3-(Acetylamino)benzoyl]hydraziniumchlorids wird in Dichlor-
 15 methan vorgelegt (0,15 M Lösung) und zusammen mit 2 Äquivalenten Diisopropyl-
 ethylamin und 1 Äquivalent des entsprechenden Isocyanates 16 Stunden bei Raum-
 temperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Diethylether
 gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird daraufhin direkt weiter
 umgesetzt.

Beispiel 13A

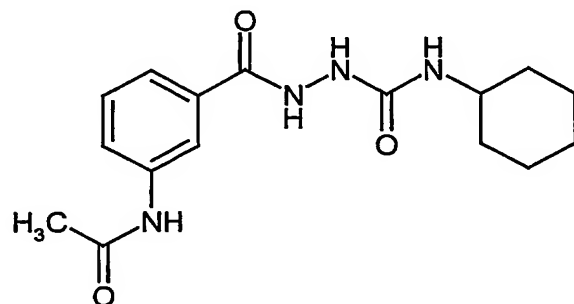
2-[3-(Acetylamino)benzoyl]-N-isopropylhydrazincarboxamid



7,00 g (30,48 mmol) 2-[3-(Acetylamino)benzoyl]hydraziniumchlorid werden mit
5 7,88 g (60,96 mmol) Diisopropylethylamin und 2,59 g (30,48 mmol) Isopropyliso-
cyanat umgesetzt. Das Rohprodukt wird daraufhin direkt weiter umgesetzt.

HPLC (Methode 3): $R_t = 2,95$ min**Beispiel 14A**

10 2-[3-(Acetylamino)benzoyl]-N-cyclohexylhydrazincarboxamid

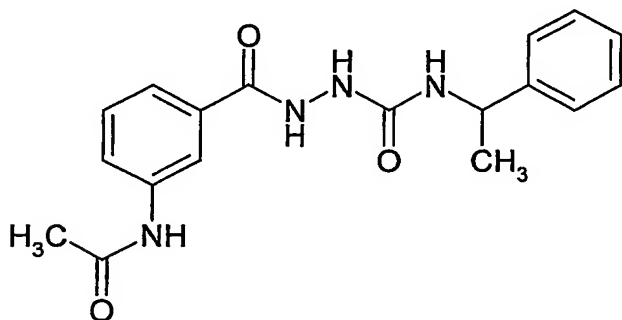


7,00 g (30,48 mmol) 2-[3-(Acetylamino)benzoyl]hydraziniumchlorid werden mit
7,88 g (60,96 mmol) Diisopropylethylamin und 3,82 g (30,48 mmol) Cyclohexyliso-
15 cyanat umgesetzt. Das Rohprodukt wird daraufhin direkt weiter umgesetzt.

HPLC (Methode 3): $R_t = 3,46$ min

Beispiel 15A

2-[3-(Acetylamino)benzoyl]-N-(1-phenylethyl)hydrazincarboxamid



7,00 g (30,48 mmol) 2-[3-(Acetylamino)benzoyl]hydraziniumchlorid werden mit
5 7,88 g (60,96 mmol) Diisopropylethylamin und 4,49 g (30,48 mmol) 1-Phenylethyl-
isocyanat umgesetzt. Das Rohprodukt wird daraufhin direkt weiter umgesetzt.
HPLC (Methode 3): Rt = 3,53 min

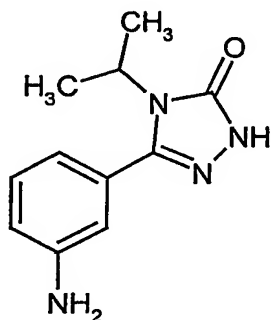
10 **Allgemeine Arbeitsvorschrift 7:**

Synthese der 3-Aminotriazolone

1 Äquivalent des entsprechenden Hydrazincarboxamids wird in 1 N Natronlauge ge-
löst (0,16 M Lösung) und mit 6,15 Äquivalenten Natriumhydroxid versetzt. Man
15 lässt 48 Stunden bei 100°C rühren. Die Reaktionslösung wird mit Salzsäure auf pH 7
eingestellt, der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und
im Vakuum getrocknet.

Beispiel 16A

5-(3-Aminophenyl)-4-isopropyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on

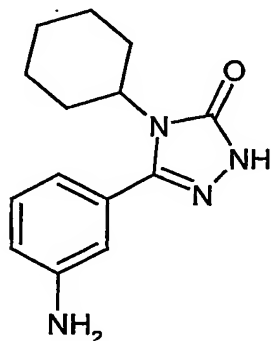


- 5 Ausgehend von 6,06 g (32,55 mmol) 2-[3-(Acetylamino)benzoyl]-N-isopropyl-hydrazincarboxamid (roh) und 8,00 g (200,02 mmol) Natriumhydroxid in 200 ml 1 N Natronlauge werden 2,81 g (40 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 3): $R_t = 2.76$ min

10 **Beispiel 17A**

5-(3-Aminophenyl)-4-cyclohexyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on

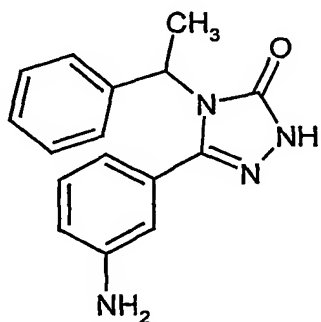


- 15 Ausgehend von 7,43 g (32,55 mmol) 2-[3-(Acetylamino)benzoyl]-N-cyclohexyl-hydrazincarboxamid (roh) und 8,00 g (200,02 mmol) Natriumhydroxid in 200 ml 1 N Natronlauge werden 5,59 g (66 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 3): $R_t = 3,31$ min

Beispiel 18A

5-(3-Aminophenyl)-4-(1-phenylethyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



- 5 Ausgehend von 8,83 g (32,55 mmol) 2-[3-(Acetylamino)benzoyl]-N-(1-phenylethyl)-hydrazincarboxamid (roh) und 8,00 g (200,02 mmol) Natriumhydroxid in 200 ml 1 N Natronlauge werden 4,52 g (50 % d. Th.) Produkt erhalten.
- HPLC (Methode 3): $R_t = 3,35$ min

Herstellungsbeispiele

Allgemeine Arbeitsvorschrift 8:

Synthese der Harnstoffe

5

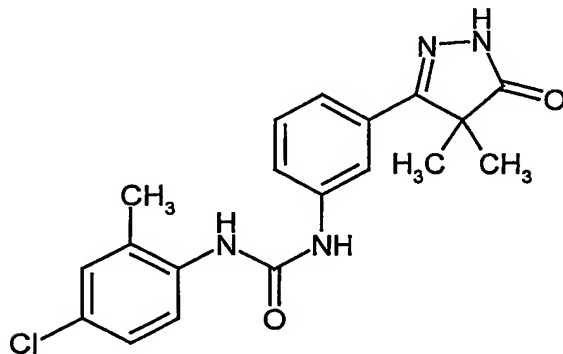
0,24 mmol des entsprechenden Isocyanats werden in 1 ml Essigsäureethylester (gegebenenfalls werden noch 0.2 ml THF zugegeben) gelöst und mit 0,2 mmol des jeweiligen Anilins versetzt. Man lässt bei Raumtemperatur über Nacht rühren. Dann wird das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand in DMSO oder DMF aufgenommen und mittels RP-HPLC gereinigt.

10

Beispiel 1

N-(4-Chlor-2-methylphenyl)-N'-[3-(4,4-dimethyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff

15



20

46,2 mg (0,28 mmol) 4-Chlor-2-methylphenylisocyanat werden mit einer Lösung von 40 mg 5-(3-Aminophenyl)-4,4-dimethyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on in 1 ml Essigsäureethylester und 0.2 ml Tetrahydrofuran versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dabei beobachtet man die Bildung eines weißen Niederschlags.

25

Aufarbeitung: Die Reaktionsmischung wird eingengt und der erhaltene Rückstand nach Aufnahme in DMSO mittels RP-HPLC gereinigt. So erhält man 42 mg (58 % d.Th.) Produkt als weißen Feststoff.

Fp.: 226,8°C

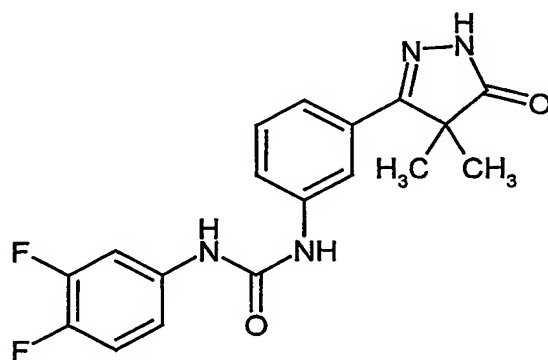
HPLC (Methode 3): $R_t = 4,33$ min

MS (ESIpos): $m/z = 371$ (M+H)⁺

5 ¹H-NMR (200 MHz, DMSO): $\delta = 1.37$ (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 7.21 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.35-7.46 (m, 3H), 7.88 (d, 1H), 8.02 (s br, 1H), 8.11 (s br, 1H), 9.23 (s br, 1H), 11.54 (s br, 1H)

Beispiel 2

10 N-(3,4-Difluorphenyl)-N'-[3-(4,4-dimethyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)-phenyl]harnstoff



15 42,7 mg (0,28 mmol) 3,4-Difluorphenylisocyanat werden mit einer Lösung von 40 mg 5-(3-Aminophenyl)-4,4-dimethyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on in 1 ml Essigsäureethylester und 0,2 ml Tetrahydrofuran versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dabei beobachtet man die Bildung eines weißen Niederschlags.

20 Aufarbeitung: Die Reaktionsmischung wird eingeeengt und der erhaltene Rückstand nach Aufnahme in DMSO mittels RP-HPLC gereinigt. So erhält man 41,4 mg (59 % d. Th.) Produkt als weißen Feststoff.

Fp.: 226,7°C

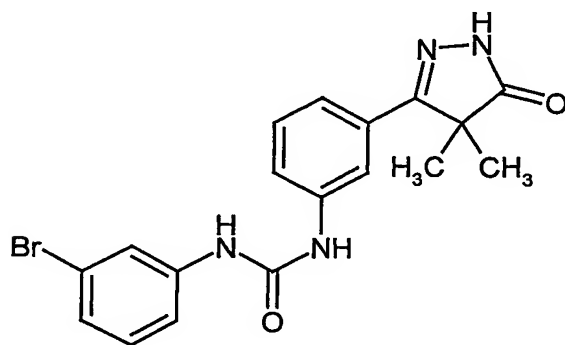
HPLC (Methode 3): $R_t = 4,23$ min

MS (ESIpos): $m/z = 359$ (M+H)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO): δ = 1.38 (s, 6H), 7.13-7.17 (m, 1H), 7.28-7.46 (m, 4 H), 7.66 (ddd, 1H), 8.06 (s br, 1H), 8.96 (s br, 2H), 11.54 (s br, 1H)

5 **Beispiel 3**

N-(3-Bromphenyl)-N'-[3-(4,4-dimethyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff



10

54,6 mg (0,28 mmol) 3-Bromphenylisocyanat werden mit einer Lösung von 40 mg 5-(3-Aminophenyl)-4,4-dimethyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on in 1 ml Essigsäureethylester und 0,2 ml Tetrahydrofuran versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dabei beobachtet man die Bildung eines weißen Niederschlags.

15

Aufarbeitung: Die Reaktionsmischung wird eingeeengt und der erhaltene Rückstand nach Aufnahme in DMSO mittels RP-HPLC gereinigt. So erhält man 65 mg (82 % d.Th.) Produkt als weißen Feststoff.

Fp.: 236,9°C

20

HPLC (Methode 3): R_t = 4,34 min

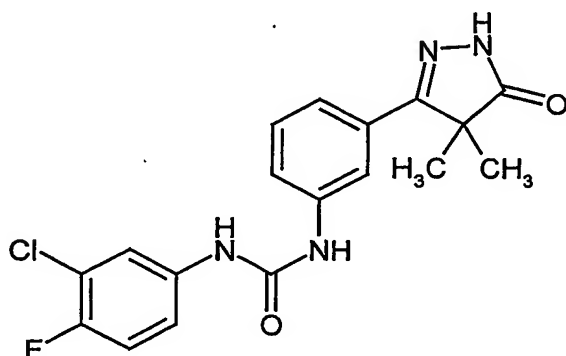
MS (ESIpos): m/z = 401 ($M+H$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO): δ = 1.38 (s, 6H), 7.15 (m, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.32-7.46 (m, 4 H), 7.84 (s br, 1H), 8.06 (s br, 1H), 8.96 (s br, 2H), 11.55 (s, br 1H)

25

Beispiel 4

N-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-N'-[3-(4,4-dimethyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff



5

47,3 mg (0,28 mmol) 4-Chlor-3-fluorphenylisocyanat werden mit einer Lösung von 40 mg 5-(3-Aminophenyl)-4,4-dimethyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on in 1 ml Essigsäureethylester und 0,2 ml Tetrahydrofuran versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dabei beobachtet man die Bildung eines weißen Niederschlags.

10

Aufarbeitung: Die Reaktionsmischung wird eingeeengt und der erhaltene Rückstand nach Aufnahme in DMSO mittels RP-HPLC gereinigt. So erhält man 66,1 mg (90 % d. Th.) Produkt als weißen Feststoff.

15

Fp.: 257,5°C

HPLC (Methode 3): $R_t = 4,38$ min

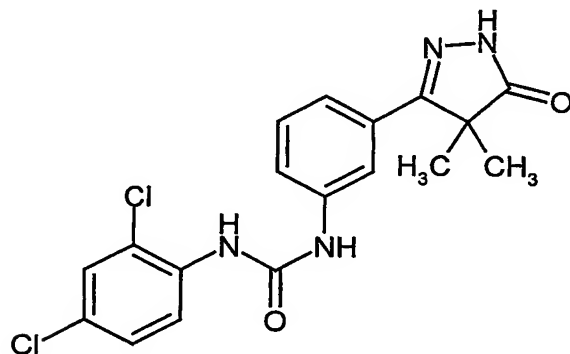
MS (ESIpos): $m/z = 375$ (M+H)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO): $\delta = 1.38$ (s, 6H), 7.31-7.47 (m, 5H), 7.79 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.94 (s br, 1H), 8.97 (s br, 1H), 10.99 (s br, 1H)

20

Beispiel 5

N-(2,4-Dichlorphenyl)-N'-[3-(4,4-dimethyl-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-3-yl)-phenyl]harnstoff



5

51,8 mg (0,28 mmol) 2,4-Dichlorphenylisocyanat werden mit einer Lösung von 40 mg 5-(3-Aminophenyl)-4,4-dimethyl-2,4-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on in 1 ml Essigsäureethylester und 0,2 ml Tetrahydrofuran versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dabei beobachtet man die Bildung eines weißen Niederschlags.

10

Aufarbeitung: Die Reaktionsmischung wird eingeeengt und der erhaltene Rückstand nach Aufnahme in DMSO mittels RP-HPLC gereinigt. So erhält man 28,9 mg (38 % d. Th.) Produkt als weißen Feststoff.

Fp.: 242°C

15

HPLC (Methode 3): $R_t = 4,56$ min

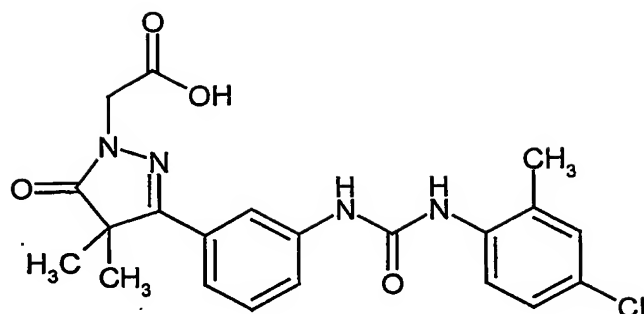
MS (EI): $m/z = 390$ (M)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO): $\delta = 1.48$ (s, 6H), 7.22 (dd, 1H), 7.28-7.48 (m, 4H), 8.09 (m, 1H), 8.14 (s br, 1H), 8.27 (d, 1H), 9.32 (s br, 1H), 11.10 (s br, 1H)

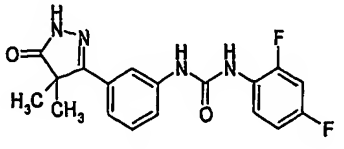
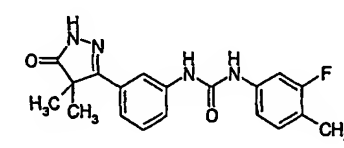
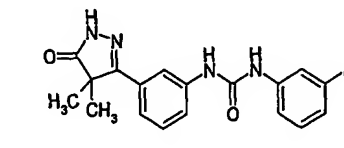
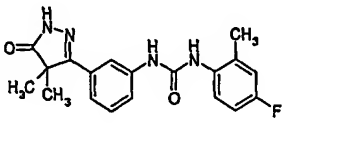
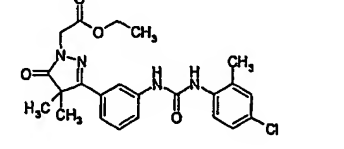
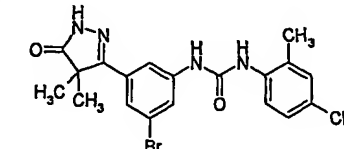
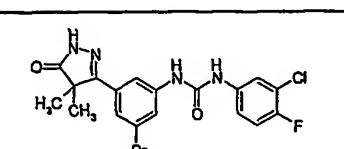
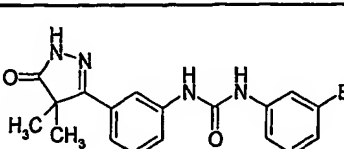
20

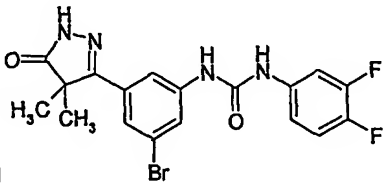
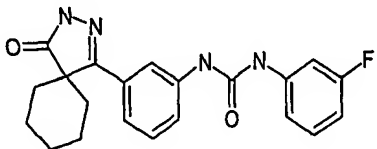
Beispiel 6

{3-[3-({[(4-Chlor-2-methylphenyl)amino]carbonyl}amino)phenyl]-4,4-dimethyl-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl}essigsäure



- 100 mg (0,22 mmol) {3-[3-({[(4-Chlor-2-methylphenyl)amino]carbonyl}amino)-phenyl]-4,4-dimethyl-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl}essigsäureethylester
5 werden in 2 ml Methanol und 1 ml THF gelöst, mit 1,7 ml 1N Natronlauge versetzt und 1 Stunde bei 50°C gerührt. Danach wird mit Wasser versetzt und mit Essigester ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird mit Salzsäure angesäuert und dann 3x mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels wird das Roh-
10 produkt im Vakuum getrocknet und braucht nicht weiter aufgereinigt zu werden. Man erhält 97 mg (quantitativ) Produkt.
HPLC (Methode 3): $R_t = 4,35$ min
MS (ESIpos): $m/z = 429$ ($M+H$)⁺

Beispiel	Struktur	MW	MS (ESI+) m/z	HPLC Rt[min]	HPLC Methode
7		358,35	359	4,19	3
8		354,38	355	4,35	3
9		340,36	341	4,21	3
10		354,38	355	4,2	3
11		456,93	474	4,66	3
12		449,73	449	4,71	3
13		453,70	453	4,69	3
14		480,16	479	4,71	3

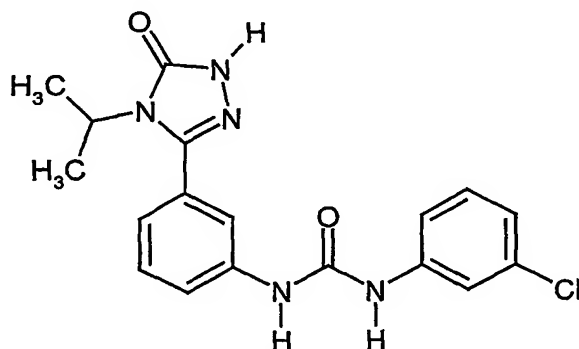
Beispiel	Struktur	MW	MS (ESI+) m/z	HPLC Rt[min]	HPLC Methode
15		437,24	437	4,56	3
16		380,42	381	4,45	3

Allgemeine Arbeitsvorschrift 9:**Harnstoffe**

1 Äquivalent des Anilins wird in THF vorgelegt (0.14 M Lösung) und mit 1
5 Äquivalent des entsprechenden Isocyanates versetzt. Die Lösung wird 1 Stunde bei
Raumtemperatur geschüttelt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das
Produkt mittels präparativer HPLC gereinigt (CromSil C 18, 250x30, Fluss:
50 ml/min, Laufzeit: 38 min, Detektion bei 210 nm, Gradient: 10% Acetonitril
(3 min)->90 % Acetonitril (31 min)->90 % Acetonitril (34min)->10 % Acetonitril
10 (34,01 min)).

Beispiel 17

N-(3-Chlorphenyl)-N'-[3-(4-isopropyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)
phenyl]harnstoff



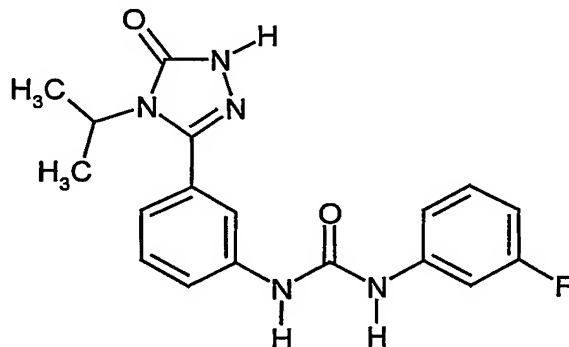
15 Ausgehend von 60,00 mg (0,27 mmol) 5-(3-Aminophenyl)-4-isopropyl-2,4-dihydro-
3H-1,2,4-triazol-3-on werden mit 42,22 mg (0,27 mmol) 3-Chlorphenylisocyanat
67,60 mg (66 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 3): $R_t = 4,22$ min

20 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, d_6 -DMSO) : $\delta = 11.80$ (s, 1H); 9.00 (d, 2H); 7.70 (s, 2H); 7.57-
7.36 (m, 2H); 7.32-7.29 (m, 2H); 7.14-7.00 (m, 2H) 4.17-4.10 (m, 1H); 1.41 (d, 6H).

Beispiel 18

N-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-N'-[3-(4-isopropyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]harnstoff

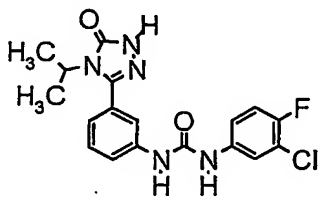
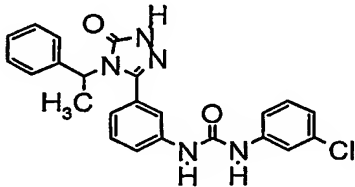
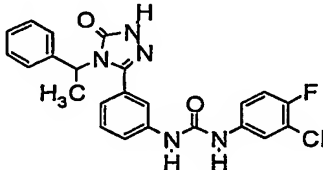
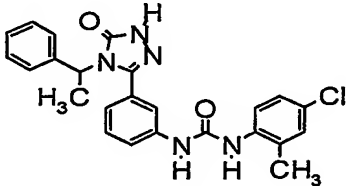
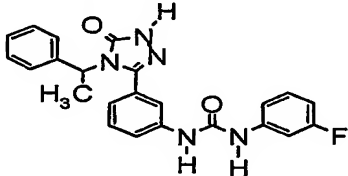
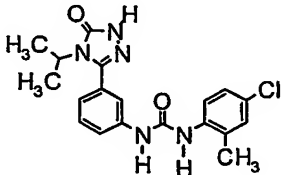
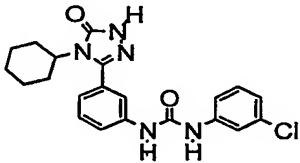


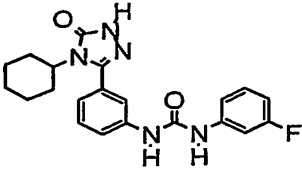
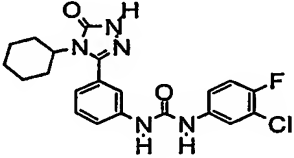
5 Ausgehend von 150,0 mg (0,69 mmol) 5-(3-Aminophenyl)-4-isopropyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on werden mit 94,2 mg (0,69 mmol) 3-Chlor-4-fluorphenylisocyanat 57 mg (33 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 3): $R_t = 4,12$ min

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) : $\delta = 11.80$ (s, 1H); 9.31 (d, 2H); 7.86-7.09 (m, 8H);

10 4.17-4.10 (m, 1H); 1.41 (d, 6H).

Beispiel	Struktur	MW	MS (ESI+) m/z	HPLC Rt[min]	HPLC Methode
19		389,82	390	4,25	3
20		433,90	434	4,58	3
21		451,89	452	4,6	3
22		447,92	448	4,64	3
23		417,44	418	4,42	3
24		385,85	386	3,76	5
25		411,89	412	4,58	3

Bispiel	Struktur	MW	MS (ESI+) m/z	HPLC Rt[min]	HPLC Methode
26		395,44	396	4,32	3
27		429,88	430	4,61	3

B. Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden Assays gezeigt werden:

5

Anti-HCMV- (Anti-Humanes Cytomegalie-Virus) Zytopathogenitätstests

Die Testverbindungen werden als 50 millimolare (mM) Lösungen in Dimethylsulfoxid (DMSO) eingesetzt. Ganciclovir, Foscarnet und Cidofovir dienen als Referenzverbindungen. Nach der Zugabe von jeweils 2 µl der 50, 5, 0,5 und 0,05 mM DMSO-Stammlösungen zu je 98 µl Zellkulturmedium in der Reihe 2 A-H in Doppelbestimmung werden 1:2-Verdünnungen mit je 50 µl Medium bis zur Reihe 11 der 96-Well-Platte durchgeführt. Die Wells in den Reihen 1 und 12 enthalten je 50 µl Medium. In die Wells werden dann je 150 µl einer Suspension von 1×10^4 Zellen (humane Vorhautfibroblasten [NHDF]) pipettiert (Reihe 1 = Zellkontrolle) bzw. in die Reihen 2-12 ein Gemisch von HCMV-infizierten und nichtinfizierten NHDF-Zellen (M.O.I. = 0,001 - 0,002), d.h. 1-2 infizierte Zellen auf 1000 nicht-infizierte Zellen. Die Reihe 12 (ohne Substanz) dient als Viruskontrolle. Die End-Testkonzentrationen liegen bei 250 - 0,0005 µM. Die Platten werden 6 Tage bei 37°C / 5% CO₂ inkubiert, d.h. bis in den Viruskontrollen alle Zellen infiziert sind (100% cytopathogener Effekt [CPE]). Die Wells werden dann durch Zugabe eines Gemisches von Formalin und Giemsa's Farbstoff fixiert und gefärbt (30 Minuten), mit aqua bidest. gewaschen und im Trockenschrank bei 50°C getrocknet. Danach werden die Platten mit einem Overhead-Mikroskop (Plaque multiplier der Firma Technomara) visuell ausgewertet.

25

Die folgenden Daten können von den Testplatten ermittelt werden:

CC₅₀ (NHDF) = Substanzkonzentration in µM, bei der im Vergleich zur unbehandelten Zellkontrolle keine sichtbaren cytostatischen Effekte auf die Zellen erkennbar sind;

30

EC_{50} (HCMV) = Substanzkonzentration in μM , die den CPE (cytopathischen Effekt) um 50 % im Vergleich zur unbehandelten Viruskontrolle hemmt;

SI (Selektivitätsindex) = CC_{50} (NHDF) / EC_{50} (HCMV).

- 5 Repräsentative in-vitro-Wirkdaten für die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in Tabelle A wiedergegeben:

Tabelle A

Beispiel Nr.	NHDF CC50 [μM]	HCMV EC50 [μM]	SI HCMV
1	>5	0,5	>10
2	>20	0,5	>40
4	>10	0,4	>25
11	19,2	0,38	51
12	>14	2,1	>7
16	>31	1,9	>16
17	20	0,19	105
22	21	0,5	
25	31	0,3	
27	14	0,29	

10

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von HCMC-Infektionen kann in folgenden Tiermodellen gezeigt werden:

HCMV Xenograft-Gelfoam[®]-Modell

15

Tiere:

3-4 Wochen alte weibliche immundefiziente Mäuse (16-18 g), Fox Chase SCID oder Fox Chase SCID-NOD oder SCID-beige werden von kommerziellen Züchtern

(Bomholtgaard, Jackson) bezogen. Die Tiere werden unter sterilen Bedingungen (einschließlich Streu und Futter) in Isolatoren gehalten.

Virusanzucht:

- 5 Humanes Cytomegalievirus (HCMV), Stamm DavisSmith, wird *in vitro* auf humanen embryonalen Vorhautfibroblasten (NHDF-Zellen) angezüchtet. Nach Infektion der NHDF-Zellen mit einer Multiplizität der Infektion (M.O.I) von 0,01 werden die virusinfizierten Zellen 5-7 Tage später geerntet und in Gegenwart von Minimal Essential Medium (MEM), 10 % foetalem Kälberserum (FKS) mit 10 % DMSO bei
- 10 -40°C aufbewahrt. Nach serieller Verdünnung der virusinfizierten Zellen in Zehnerschritten erfolgt die Titerbestimmung auf 24-Well-Platten konfluenten NHDF-Zellen nach Vitalfärbung mit Neutralrot.

Vorbereitung der Schwämme, Transplantation, Behandlung und Auswertung:

- 15 1x1x1 cm große Kollagenschwämme (Gelfoam®; Fa. Pease & Lorey, Best.-Nr. 407534; K.T. Chong et al., Abstracts of 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1999, S. 439) werden zunächst mit Phosphatgepufferter Saline (PBS) benetzt, die eingeschlossenen Luftblasen durch Entgasen entfernt und dann in MEM + 10 % FKS aufbewahrt. 1×10^6 virusinfizierte NHDF-
- 20 Zellen (Infektion mit HCMV-Davis M.O.I = 0.01) werden 3 Stunden nach Infektion abgelöst und in 20 µl MEM, 10 % FKS auf einen feuchten Schwamm getropft. 12-13 Stunden später werden die infizierten Schwämme mit 25 µl PBS / 0,1% BSA / 1 mM DTT mit 5 ng/µl basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) inkubiert. Zur Transplantation werden die immundefizienten Mäuse mit Avertin narkotisiert, das Rückenfell
- 25 mit Hilfe eines Trockenrasierers entfernt, die Oberhaut 1-2 cm geöffnet, entlastet und die feuchten Schwämme unter die Rückenhaut transplantiert. Die Operationswunde wird mit Gewebekleber verschlossen. 24 Stunden nach der Transplantation werden die Mäuse über einen Zeitraum von 8 Tagen dreimal täglich (7.00 Uhr und 14.00 Uhr und 19.00 Uhr) peroral mit Substanz behandelt. Die Dosis beträgt 7 oder 15 oder 30
- 30 oder 60 mg/kg Körpergewicht, das Applikationsvolumen 10 ml/kg Körpergewicht. Die Formulierung der Substanzen erfolgt in Form einer 0,5%-igen Tylosesuspension

mit 2 % DMSO. 9 Tage nach Transplantation und 16 Stunden nach der letzten Substanzapplikation werden die Tiere schmerzlos getötet und der Schwamm entnommen. Die virusinfizierten Zellen werden durch Kollagenaseverdau (330 U / 1,5 ml) aus dem Schwamm freigesetzt und in Gegenwart von MEM, 10 % foetalem Kälberserum, 10 % DMSO bei -140°C aufbewahrt. Die Auswertung erfolgt nach serieller Verdünnung der virusinfizierten Zellen in Zehnerschritten durch Titerbestimmung auf 24-Well-Platten konfluenten NHDF-Zellen nach Vitalfärbung mit Neutralrot. Ermittelt wird die Anzahl infektiöser Viruspartikel nach Substanzbehandlung im Vergleich zur placebobehandelten Kontrollgruppe.

C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

5

Tablette:

Zusammensetzung:

100 mg der Verbindung von Beispiel 1, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

10

Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

Herstellung:

Die Mischung aus Wirkstoff, Lactose und Stärke wird mit einer 5%-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat für 5 min. gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Pesskraft von 15 kN verwendet.

15

Oral applizierbare Suspension:

Zusammensetzung:

1000 mg der Verbindung von Beispiel 1, 1000 mg Ethanol (96 %), 400 mg Rhodigel (Xanthan gum der Fa. FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

25

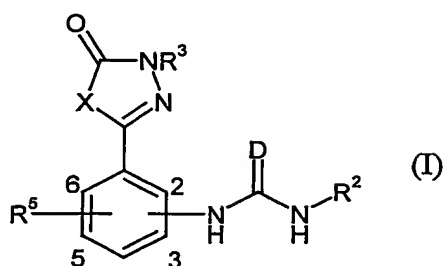
Herstellung:

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, der Wirkstoff wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluß der Quellung des Rhodigels wird ca. 6h gerührt.

30

Patentansprüche

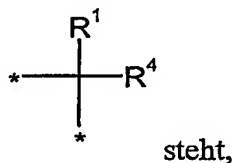
1. Verbindungen der Formel



in welcher

der Rest -NHC(D)NHR^2 über eine der Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist,

10 X für $\text{-N(R}^6\text{)-}$ oder eine Gruppe



15 D für Sauerstoff oder Schwefel steht,

10 R¹ für C₆-C₁₀-Aryl oder C₁-C₆-Alkyl steht, wobei Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl und C₁-C₆-Alkylamino-carbonyl,

20 und

5 wobei Aryl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl und C₁-C₆-Alkyl,

oder

10 R¹ und R⁴ bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen C₃-C₆-Cycloalkyl-Ring, wobei der Cycloalkyl-Ring gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl und C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

20 R² für C₃-C₈-Cycloalkyl oder C₆-C₁₀-Aryl steht, wobei Aryl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl und C₁-C₆-Alkyl,

25 R³ für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl steht, wobei Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu zwei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxycarbonyl und C₁-C₆-Alkoxycarbonyl,

30 R⁴ für C₁-C₆-Alkyl steht, wobei Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₆-C₁₀-Aryl, C₁-C₆-

Alkoxy, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl und C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

oder

5

R⁴ für C₆-C₁₀-Aryl steht, wobei Aryl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl und C₁-C₆-Alkyl,

10

R⁵ für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, C₁-C₆-Alkylamino oder C₁-C₆-Alkyl steht,

15

R⁶ für C₆-C₁₀-Aryl, C₃-C₈-Cycloalkyl oder C₁-C₆-Alkyl steht, wobei Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu zwei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₆-C₁₀-Aryl, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Hydroxycarbonyl und C₁-C₆-Alkoxycarbonyl,

20

und

wobei Cycloalkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₆-C₁₀-Aryl, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Hydroxycarbonyl und C₁-C₆-Alkoxycarbonyl.

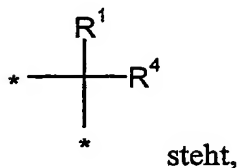
25

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei

30

der Rest -NHC(D)NHR² über eine der Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist,

X für -N(R⁶)- oder eine Gruppe



5 D für Sauerstoff steht,

R¹ für C₁-C₆-Alkyl steht, wobei Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl und C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

oder

15 R¹ und R⁴ bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen C₅-C₆-Cycloalkyl-Ring, wobei der Cycloalkyl-Ring gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl und C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

20 R² für C₆-C₁₀-Aryl steht, wobei Aryl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen oder C₁-C₆-Alkyl,

25 R³ für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl steht, wobei Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu zwei Substituenten unabhängig von-

einander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxycarbonyl und C₁-C₆-Alkoxycarbonyl,

5 R⁴ für C₁-C₆-Alkyl steht, wobei Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Phenyl, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl und C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

10 R⁵ für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, C₁-C₆-Alkylamino oder C₁-C₆-Alkyl steht,

15 R⁶ für C₃-C₈-Cycloalkyl oder C₁-C₆-Alkyl steht, wobei Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu zwei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₆-C₁₀-Aryl, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Hydroxycarbonyl und C₁-C₆-Alkoxycarbonyl,

und

20

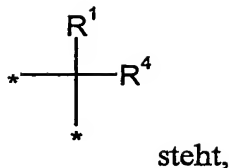
wobei Cycloalkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₆-Alkyl und C₁-C₆-Alkoxy.

25 3. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei

der Rest -NHC(D)NHR² über die Position 3 an den Aromaten gebunden ist,

X für -N(R⁶)- oder eine Gruppe

- 66 -



D für Sauerstoff steht,

5 R^1 für C_1 - C_6 -Alkyl steht,

oder

10 R^1 und R^4 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen C_5 - C_6 -Cycloalkyl-Ring,

R^2 für C_6 - C_{10} -Aryl steht, wobei Aryl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu zwei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor oder C_1 - C_6 -Alkyl,

15

R^3 für Wasserstoff steht,

R^4 für C_1 - C_6 -Alkyl steht,

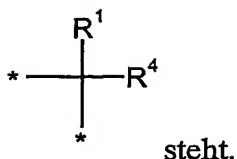
20 R^5 für Wasserstoff oder Fluor steht,

R^6 für C_5 - C_7 -Cycloalkyl oder C_1 - C_6 -Alkyl steht, wobei Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu zwei Substituenten Phenyl.

25 4. Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei der Rest $-NHC(D)NHR^2$ über die Position 3 an den Aromaten gebunden ist.

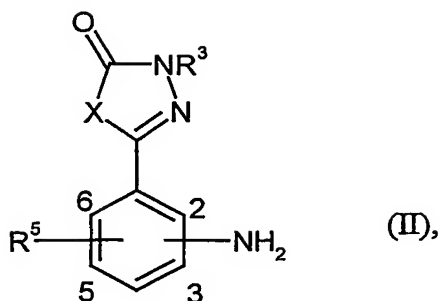
5. Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei X für eine Gruppe

- 67 -



6. Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei X für -N(R⁶)- steht.
- 5 7. Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei D für Sauerstoff steht.
8. Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei R¹ für Methyl steht.
9. Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei R² für Phenyl steht, wobei
10 Phenyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu zwei Substituenten
unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor,
Chlor oder Methyl.
10. Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei R³ für Wasserstoff steht.
- 15 11. Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei R⁴ für Methyl steht.
12. Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei R⁵ für Wasserstoff steht.
- 20 13. Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei R⁶ für Isopropyl, Cyclohexyl
oder 1-Phenylethyl steht.
14. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch ge-
kennzeichnet, dass
- 25 Verbindungen der Formel (II)

- 68 -

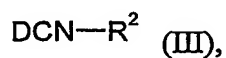


in welcher

NH₂ über eine der Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist,
und

X, R³ und R⁵ die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formel (III)



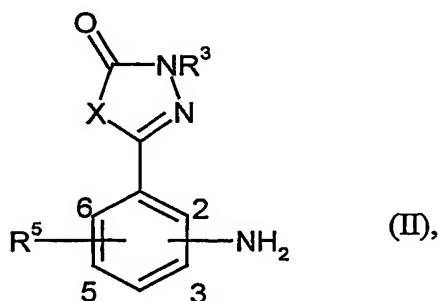
in welcher R² und D die oben angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt werden.

15. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von viralen Erkrankungen.

20 16. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen, pharmazeutisch unbedenklichen Träger oder Exzipienten.

17. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von viralen Erkrankungen.
- 5 18. Arzneimittel nach Anspruch 16 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von viralen Erkrankungen.
19. Verfahren zur Bekämpfung von viralen Erkrankungen in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer antiviral wirksamen Menge mindestens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3.
- 10 20. Verbindungen der Formel (II)



15 in welcher

NH₂ über eine der Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist,
und

20 X, R³ und R⁵ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/00376

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D231/20 C07D231/54 C07D249/12 A61K31/4152 A61K31/4196
A61P31/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, WPI Data, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MERTENS A ET AL: "NONSTEROIDAL CARDIOTONICS. 3. NEW 4,5-DIHYDRO-6-(1H-INDOL-5-YL)PYRIDA ZIN-3(2H)-ONES AND RELATED COMPOUNDS WITH POSITIVE INOTROPIC ACTIVITIES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 33, no. 10, 1990, pages 2870-2875, XP002901789 ISSN: 0022-2623 page 2874, right-hand column, line 42 - line 60	20
X	WO 97 21707 A (MERCK & CO INC ;GOULET MARK (US); ASHTON WALLACE T (US); CHU LIN () 19 June 1997 (1997-06-19) example 6.3B	20

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 May 2003

Date of mailing of the international search report

21/05/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

De Jong, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/00376

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KUCUKGUZEL S G ET AL: "Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of ethyl 2-arylhydrazono-3-oxobutyrate" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR, vol. 34, no. 2, February 1999 (1999-02), pages 153-160, XP004164491 ISSN: 0223-5234 Verbindung 5d	20
A	EP 0 008 391 A (THOMAE GMBH DR K) 5 March 1980 (1980-03-05) cited in the application abstract	1, 15
A	WO 99 32110 A (BAYER AG) 1 July 1999 (1999-07-01) page 8, line 1; claim 1	1, 15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP03/00376

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although Claim 19 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compounds.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/00376

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9721707	A	19-06-1997	AU 707277 B2	08-07-1999
			AU 1287697 A	03-07-1997
			CA 2240111 A1	19-06-1997
			CN 1209129 A	24-02-1999
			CZ 9801831 A3	14-10-1998
			EA 828 B1	24-04-2000
			EE 9800180 A	15-12-1998
			EP 0882040 A1	09-12-1998
			HU 9903686 A2	28-09-2000
			JP 11502538 T	02-03-1999
			JP 3092946 B2	25-09-2000
			JP 2000212161 A	02-08-2000
			NO 982730 A	13-08-1998
			NZ 325060 A	28-02-2000
			PL 327397 A1	07-12-1998
			SK 77498 A3	11-01-1999
			US 6197975 B1	06-03-2001
			WO 9721707 A1	19-06-1997
EP 0008391	A	05-03-1980	DE 2837161 A1	06-03-1980
			DE 2922336 A1	11-12-1980
			AT 646 T	15-02-1982
			AU 528825 B2	12-05-1983
			AU 5027979 A	28-02-1980
			BG 60428 B2	31-03-1995
			CA 1134362 A1	26-10-1982
			CS 9104101 A3	13-05-1992
			DE 2962051 D1	11-03-1982
			DK 354279 A ,B,	26-02-1980
			EP 0008391 A1	05-03-1980
			ES 8101067 A1	01-03-1981
			ES 8105001 A1	01-08-1981
			FI 792628 A ,B,	26-02-1980
			GR 69998 A1	23-07-1982
			HK 50585 A	12-07-1985
			IE 48814 B1	29-05-1985
			JP 1474090 C	27-12-1988
			JP 55033479 A	08-03-1980
			JP 63024996 B	23-05-1988
			MX 9202731 A1	30-06-1992
			MY 111885 A	31-12-1985
			PH 17515 A	13-09-1984
			SG 285 G	15-11-1985
			US 4361563 A	30-11-1982
			ZA 7904472 A	29-04-1981
WO 9932110	A	01-07-1999	AU 1997099 A	12-07-1999
			CA 2315647 A1	01-07-1999
			DE 1043995 T1	07-06-2001
			EP 1043995 A1	18-10-2000
			ES 2155817 T1	01-06-2001
			GR 2001300018 T1	31-05-2001
			JP 2001526222 T	18-12-2001
			WO 9932110 A1	01-07-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationaler Aktenzeichen

PCT/EP 03/00376

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 C07D231/20 C07D231/54 C07D249/12 A61K31/4152 A61K31/4196
 A61P31/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, WPI Data, EP0-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	MERTENS A ET AL: "NONSTEROIDAL CARDIOTONICS. 3. NEW 4,5-DIHYDRO-6-(1H-INDOL-5-YL)PYRIDA ZIN-3(2H)-ONES AND RELATED COMPOUNDS WITH POSITIVE INOTROPIC ACTIVITIES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, Bd. 33, Nr. 10, 1990, Seiten 2870-2875, XP002901789 ISSN: 0022-2623 Seite 2874, rechte Spalte, Zeile 42 - Zeile 60	20
X	WO 97 21707 A (MERCK & CO INC ;GOULET MARK (US); ASHTON WALLACE T (US); CHU LIN () 19. Juni 1997 (1997-06-19)- Beispiel 6.3B	20



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

9. Mai 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

21/05/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

De Jong, B

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationaler Aktenzeichen

PCT/EP 03/00376

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	KUCUKGUZEL S G ET AL: "Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of ethyl 2-arylhydrazono-3-oxobutyrate" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR, Bd. 34, Nr. 2, Februar 1999 (1999-02), Seiten 153-160, XP004164491 ISSN: 0223-5234 Verbindung 5d	20
A	EP 0 008 391 A (THOMAE GMBH DR K) 5. März 1980 (1980-03-05) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung	1,15
A	WO 99 32110 A (BAYER AG) 1. Juli 1999 (1999-07-01) Seite 8, Zeile 1; Anspruch 1	1,15

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/00376

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Anspruch 19 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindungen.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese Internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationaler Aktenzeichen

PCT/EP 03/00376

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9721707 A	19-06-1997	AU 707277 B2	08-07-1999
		AU 1287697 A	03-07-1997
		CA 2240111 A1	19-06-1997
		CN 1209129 A	24-02-1999
		CZ 9801831 A3	14-10-1998
		EA 828 B1	24-04-2000
		EE 9800180 A	15-12-1998
		EP 0882040 A1	09-12-1998
		HU 9903686 A2	28-09-2000
		JP 11502538 T	02-03-1999
		JP 3092946 B2	25-09-2000
		JP 2000212161 A	02-08-2000
		NO 982730 A	13-08-1998
		NZ 325060 A	28-02-2000
		PL 327397 A1	07-12-1998
		SK 77498 A3	11-01-1999
		US 6197975 B1	06-03-2001
		WO 9721707 A1	19-06-1997
EP 0008391 A	05-03-1980	DE 2837161 A1	06-03-1980
		DE 2922336 A1	11-12-1980
		AT 646 T	15-02-1982
		AU 528825 B2	12-05-1983
		AU 5027979 A	28-02-1980
		BG 60428 B2	31-03-1995
		CA 1134362 A1	26-10-1982
		CS 9104101 A3	13-05-1992
		DE 2962051 D1	11-03-1982
		DK 354279 A ,B,	26-02-1980
		EP 0008391 A1	05-03-1980
		ES 8101067 A1	01-03-1981
		ES 8105001 A1	01-08-1981
		FI 792628 A ,B,	26-02-1980
		GR 69998 A1	23-07-1982
		HK 50585 A	12-07-1985
		IE 48814 B1-	29-05-1985
		JP 1474090 C	27-12-1988
		JP 55033479 A	08-03-1980
		JP 63024996 B	23-05-1988
		MX 9202731 A1	30-06-1992
		MY 111885 A	31-12-1985
		PH 17515 A	13-09-1984
		SG 285 G	15-11-1985
		US 4361563 A	30-11-1982
		ZA 7904472 A	29-04-1981
WO 9932110 A	01-07-1999	AU 1997099 A	12-07-1999
		CA 2315647 A1	01-07-1999
		DE 1043995 T1	07-06-2001
		EP 1043995 A1	18-10-2000
		ES 2155817 T1	01-06-2001
		GR 2001300018 T1	31-05-2001
		JP 2001526222 T	18-12-2001
		WO 9932110 A1	01-07-1999